

VẮC XIN BCG

Tính ổn định nhiệt

Vắc xin bại liệt uống được bảo quản 37 °C trong 48 h.

Tiêu chuẩn:

Công hiệu của vắc xin được bảo quản 37 °C trong 48 h không giảm quá 0,6 lg so với vắc xin bảo quản ở (-20 ± 5) °C (theo từng týt).

Yêu cầu và phương pháp thử như mô tả ở thử nghiệm công hiệu.

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

pH

Giới hạn và phương pháp thử phải đáp ứng theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất được cơ quan quản lý quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Bảo quản, hạn dùng

Bảo quản ở nhiệt độ (-20 ± 5) °C. Sau khi tan băng một lần có thể bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, dùng trong 6 tháng. Tránh ánh sáng và tránh bị tan đông nhiều lần.

Hạn sử dụng theo đăng ký của nhà sản xuất được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

Nhãn và hướng dẫn sử dụng

Theo quy định hiện hành và cần có các thông tin sau đây:

Tên chủng virus được sử dụng sản xuất;

Loại tế bào sử dụng gây nhiễm chủng virus;

Hiệu giá thấp nhất của virus;

Lượng kháng sinh còn tồn dư trong vắc xin, các chất bảo quản và hàm lượng (nếu có);

Các yếu tố tránh tiếp xúc trực tiếp với vắc xin;

Khuyến cáo đối phụ nữ mang thai và những phụ nữ sắp có thai.

Cách dùng và liều lượng

Dùng đường uống. Liều uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất được cơ quan Quốc gia có thẩm quyền phê duyệt.

VẮC XIN BCG

Vaccinum BCG cryodessicatum

Vắc xin BCG đông khô là chế phẩm vi khuẩn “Calmette” và “Guerin” sống dùng để tiêm trong da phòng bệnh lao. Vắc xin được sản xuất ở dạng đông khô và hoàn nguyên ngay trước khi dùng với dung dịch hồi chính thích hợp.

Sản xuất

Vắc xin BCG được sản xuất từ hệ thống chủng giống. Chủng được lựa chọn và bảo quản ổn định. Phương pháp sản xuất phải cho sản lượng vắc xin BCG ổn định và có khả năng gây miễn cảm đối với tuberculin cho người và bảo vệ được động vật thí nghiệm chống lại bệnh lao. Chủng sản xuất phải an toàn đối với người và động vật thí nghiệm. Vắc xin BCG được sản xuất tại Việt Nam từ chủng BCG 1173P2 - Pasteur Paris.

Chủng được nuôi trong môi trường Sauton - khoai tây, sau đó cấy chuyển sang môi trường Sauton lỏng. Sau khi gặt,

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

vi khuẩn BCG được chế thành hỗn dịch vắc xin thuần nhất và đông khô.

Vắc xin được điều chế từ canh thang phải được tách biệt khỏi chủng gốc ban đầu bằng những lần cấy chuyển và không được cấy chuyển quá 8 lần.

Chủng sản xuất

Chủng gốc phải được thiết lập và duy trì để đảm bảo tính ổn định, có khả năng gây miễn cảm đối với tuberculin cho người và chuột lang, không gây bệnh cho người và động vật thí nghiệm.

Vắc xin BCG phải được bảo quản tránh ánh sáng mặt trời: Toàn bộ quy trình sản xuất phải được thiết kế sao cho từ nuôi cấy sản xuất vắc xin đến kiểm định, bảo quản đều không tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời, tia cực tím.

Kiểm định vắc xin bán thành phẩm cuối cùng

Vô trùng

Đạt yêu cầu vô trùng (Phụ lục 15.7).

Phát hiện *Mycobacteria* gây bệnh

Chỉ được dùng những mẫu vắc xin BCG bán thành phẩm cuối cùng cho thử nghiệm này khi bảo quản ở 4 °C không quá 72 h sau khi gặt.

Thử nghiệm này thường được tiến hành trên mẫu bán thành phẩm và mẫu vắc xin BCG thành phẩm nếu cần thiết (Phụ lục 15.9).

Đậm độ vi khuẩn BCG

Có thể đo trực tiếp đậm độ vi khuẩn BCG trong huyền dịch vắc xin BCG bán thành phẩm cuối cùng bằng cách cân trọng lượng khô hoặc gián tiếp bằng cách đo mật độ quang hay độ đục của huyền dịch vi khuẩn đã được hiệu chuẩn tương ứng với trọng lượng khô.

Độ sống: Phụ lục 15.1.

Kiểm định vắc xin thành phẩm

Hình dạng bên ngoài và tốc độ tạo huyền dịch: Bột trắng, khô, bong, không teo; nhanh chóng tạo thành huyền dịch đồng nhất sau không quá 1 min hoàn nguyên với nước muối sinh lý.

Mật độ quang

Không quá 0,5. Đo bằng quang phổ kế ở bước sóng 490 nm, lọc màu xanh lá cây (Phụ lục 4.1).

Độ phân tán

Phụ lục 15.3.

Độ chân không

Phụ lục 15.2.

Độ ẩm tồn dư

Không quá 3 % (Phụ lục 15.35).

Vô trùng

Đạt vô trùng (Phụ lục 15.7).

Nhận dạng

Nhận dạng BCG qua kính hiển vi để khẳng định tính kháng acid của vi khuẩn và quan sát hình thái khuẩn lạc trên môi trường đặc.

An toàn đặc hiệu (Phát hiện *Mycobacteria* gây bệnh)

Thử nghiệm này thường được tiến hành trên mẫu bán thành phẩm và mẫu vắc xin BCG thành phẩm nếu cần thiết (Phụ lục 15.9).

Kiểm tra phản ứng da

Tiêm trong da cho ít nhất 4 chuột lang cùng giới (nếu là chuột cái thì không có thai), có phản ứng âm tính với tuberculin, cân nặng mỗi chuột từ 250 g đến 400 g. Tiêm cho mỗi chuột 0,1 ml vắc xin của từng đậm độ pha loãng 1/1; 1/10; 1/100 (của vắc xin thử và vắc xin mẫu chuẩn. Theo dõi thương tổn tại chỗ tiêm hàng tuần, trong 4 tuần. Sau 4 tuần, kiểm tra phản ứng tuberculin bằng cách tiêm trong da 5 TU/0,1 ml/chuột. Đọc kết quả phản ứng sau 24 h.

Tiêu chuẩn: Phản ứng da đối với vắc xin thử và vắc xin mẫu chuẩn phải không có sự khác biệt đáng kể.

Kiểm tra độ sống

Xác định độ sống trong vắc xin đã hoàn nguyên bằng cách đếm số lượng khuẩn lạc trên môi trường Lowenstein-Jensen. Số lượng đơn vị sống (đvs) phải nằm trong khoảng 1.10^6 đến 6.10^6 đvs/mg BCG (Phụ lục 15.1).

Tính ổn định nhiệt

Số đơn vị sống của vắc xin BCG sau khi ủ ở 37 °C trong 28 ngày phải đạt ít nhất là 20 % so với ủ ở 4 °C trong 28 ngày (Phụ lục 15.1).

Bảo quản, hạn dùng

Vắc xin BCG đông khô phải bảo quản trong điều kiện nhiệt độ 2 °C đến 8 °C và tránh ánh sáng mặt trời, hạn dùng ít nhất 24 tháng. Sau khi hoàn nguyên vắc xin phải được bảo quản tránh ánh sáng mặt trời ở điều kiện nhiệt độ 2 °C đến 8 °C và chỉ được sử dụng trong khoảng thời gian tối đa là 4 h.

Nhãn

Những thông tin đối với nhãn, hộp, tờ hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng những yêu cầu của các quy định hiện hành.

VẮC XIN CÚM BẤT HOẠT

Vaccinum influenzae inactivatum

Vắc xin cúm bất hoạt là một hỗn dịch trong suốt, vô khuẩn chứa một hoặc nhiều chủng virus cúm, týp A hoặc B hoặc hỗn hợp cả hai, đã được bất hoạt bằng các phương pháp phù hợp.

Vắc xin cúm có thể ở 4 dạng:

- là hỗn dịch các hạt virus hoàn chỉnh được bất hoạt theo phương pháp thích hợp.
- là hỗn dịch đã được xử lý bằng phương pháp hóa lý sao cho các hạt virus được phân rã hoàn toàn hoặc một phần.
- là hỗn dịch đã được xử lý sao cho chỉ còn chứa phần lớn các kháng nguyên haemagglutinin (HA) và neuraminidase (vắc xin tiểu đơn vị).

– là hỗn dịch của các hạt virus cúm bất hoạt, các hạt virus đã phân rã hoặc các thành phần tiểu đơn vị với tá chất. Sản phẩm phải đáp ứng các yêu cầu dưới đây:

Sản xuất

Chủng sản xuất

Theo khuyến cáo hàng năm của Tổ chức Y tế Thế giới và phê chuẩn của cơ quan kiểm định quốc gia. Hiện nay, người ta thường sử dụng những chủng cho sản lượng cao đối với kháng nguyên bề mặt. Nguồn gốc chủng virus và lịch sử cấy chuyển chủng virus phải do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Trứng cho sản xuất

Nếu vắc xin được sản xuất trên trứng có phôi thì trứng phải được chọn từ những đàn gà khỏe mạnh, không có bệnh lý và được giám sát bằng các phương pháp do các cơ quan có thẩm quyền về sức khỏe động vật phê chuẩn.

Tế bào sản xuất

Dòng tế bào dùng cho sản xuất vắc xin cúm phải dựa trên hệ thống ngân hàng tế bào phù hợp và được phép dùng cho việc sản xuất các chế phẩm sinh học dùng cho người. Cơ quan kiểm định quốc gia phải phê chuẩn ngân hàng tế bào gốc và thiết lập số lượng tối đa số đời cấy chuyển.

Môi trường nuôi cấy tế bào

Huyết thanh sử dụng cho nuôi cấy tế bào phải không nhiễm vi khuẩn, nấm, *Mycoplasma* và các virus khác.

Penicilin và các beta-lactam khác không được sử dụng trong bất cứ giai đoạn sản xuất nào.

Các kháng sinh khác có thể được sử dụng nhưng phải được cơ quan kiểm định quốc gia chấp thuận.

Các mẻ gặt đơn

Đối với vắc xin sản xuất trên trứng, virus của mỗi chủng phải được phát triển trên khoang niệu của trứng gà có phôi khỏe mạnh. Sau khi ủ ở nhiệt độ thích hợp, tiến hành gặt dịch niệu. Đối với vắc xin sản xuất từ tế bào động vật có vú, virus của mỗi chủng phải được phát triển trên những dòng tế bào đã được phê chuẩn cho sản xuất vắc xin.

Các mẻ gặt đơn của cùng một chủng virus được hỗn lại để tạo thành mẻ hỗn dịch virus đơn giá. Hỗn dịch virus đơn giá từ tế bào không được hỗn lẫn với hỗn dịch virus đơn giá từ trứng.

Độ tinh khiết của vắc xin sản xuất từ tế bào

Để theo dõi sự ổn định về độ tinh khiết, các mẻ hỗn dịch đơn giá thu hoạch từ tế bào động vật có vú phải được kiểm tra tỷ lệ giữa hàm lượng HA và protein toàn phần. Tỷ lệ này phải nằm trong giới hạn do cơ quan kiểm định quốc gia phê chuẩn.

Đối với virus phát triển trên tế bào thường trực, mẻ hỗn dịch đơn giá phải được kiểm tra ADN tồn dư. Hàm lượng ADN phải nhỏ hơn 10 ng/liều ở người.

Thử nghiệm này có thể bỏ qua với sự phê chuẩn của cơ quan kiểm định quốc gia nếu quá trình sản xuất đã được thẩm định là đạt và duy trì được tiêu chuẩn này.